

マルチスケールモデルによる血流シミュレーションに関する研究

近藤 洋平

指導教員：神山 斉己

1 はじめに

動脈硬化症の非侵襲な早期診断手法として、血流依存性血管拡張反応 (FMD, Flow-Mediated Dilation) 検査が知られている。動脈硬化は、血管内皮機能の低下が発端となって引き起こされる。FMD 検査は、5 分間の駆血操作により生成された血流刺激 (反応性充血) に対する血管拡張反応 (FMD 反応) の大きさに基づき内皮機能を評価する。しかし、単純な反応の大きさを指標とするだけでは、評価の安定性に疑問が残っており、検査データのより詳細な解析が必要であると考えられる。

ヒト動脈の解析モデルとして、Avolio が提案したマルチブランチモデルがある [1]。このモデルは、ヒトの全身の動脈における血流、血圧の基本的な特徴を再現できる。しかし、血管の動的な変化を考慮しておらず、血管径が一定なため、FMD 反応を再現することができない。一方、先行研究として FMD 反応を再現可能な FMD 応答解析モデルの構築が行われたが、このモデルは FMD 反応の特性は良く再現できても、拍動に対する血圧や血管内体積変動の解析を行うことができない [2]。近年、FMD 検査時の血管壁動態が血流動態にも影響することが実験により示唆されたが [3]、全身血流動態への影響は検討されておらず、上述のように、既存の血流動態モデルや FMD 応答解析モデルでは、血流と血管壁動態の相互作用を考慮した解析は困難である。

本研究では、FMD 応答解析モデルを血流動態モデルに組み込むことで、血流・血管壁動態を同時に解析できるマルチスケールモデルを構築する。さらに、FMD 検査の一連の反応をシミュレーションし、FMD 検査時の血管物性変化の特性を解析する。

2 マルチスケールモデルの構成

マルチブランチモデルの各セグメント (血流セグメントモデル) は、入力部と出力部にそれぞれ血流量及び血圧を持つ。本研究では、血流セグメントモデルで出力された血流、血圧を、FMD 応答解析モデルの入力として組み合わせ、提案モデルを構築した。図 1 はモデルの構成を示したものである。

提案モデルでは、まず、血流セグメントモデルの血流、血圧から壁応力を計算する (FMD 応答解析モデル)。また、血流量の入出力差から血管内体積を計算する。次に壁応力と血管内体積から血管径を計算し、壁応力と血管径の歪みからヤング率を計算する。最後に、ヤング率から血流セグメントモデルのコンプライアンスを計算し、血流、血圧の値を更新する。ヤング率 E は

血管の硬さを表す指標であり、歪みの変化量 $\Delta\epsilon$ と応力の変化量 $\Delta\sigma$ から、式 (1) で定義される。

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\epsilon} \quad (1)$$

血流セグメントモデルでは、ヤング率を一定としているため、血管壁の物性が変化しない。そこで、FMD 応答解析モデルを用いることでヤング率を変化させ、血管壁の物性を動的にする。

3 フィードバック系の構成

3.1 末梢抵抗の推定

FMD 検査における FMD 反応は、5 分間の駆血操作に伴う血流速度の増大 (反応性充血) が発端となる。反応性充血は、駆血による代謝物の蓄積により、駆血部位から末梢部位にかけての血管抵抗が低下することで引き起こされる。しかし、FMD 検査時における末梢抵抗の経時的な変化を非侵襲的に推定することは困難である。そこで、シミュレーション結果と FMD 検査で得られた血流速度の測定データとの計測融合シミュレーションにより、末梢抵抗を推定することで反応性充血を再現する。計測融合シミュレーションは、現実的な測定点のデータをシミュレーションにフィードバックし、漸近的にシミュレーション結果を実現象に収束させる手法である [4]。本研究では、FMD 検査で得られる血流速度と血圧の計測データを用いて末梢抵抗を推定し、反応性充血を再現する。図 2 は、構築したフィードバック系の構成図である。計測された血流速度を目標値とし、駆血部位である右腕前腕部の反射係数 Γ を制御する。フィードバック系を構成する制御則は PI 制御を用い、式 (2) で計算される。

$$\Delta y = Q_{sim} - Q_{exp}$$

$$\Gamma = K_P \cdot \Delta y + K_I \cdot \int_0^t \Delta y \, d\tau \quad (2)$$

ここで、 Q_{sim} は血流速度のシミュレーション結果、 Q_{exp} は血流速度の測定データ、 K_P は比例ゲイン、 K_I は積分ゲインを表す。この反射係数 Γ から、末梢抵抗 R_L は式 (3) で計算される。

$$Z_L = \sqrt{\frac{R + j\omega L}{G + j\omega C}} \times \frac{1 + \Gamma}{1 - \Gamma}$$

$$R_L = \frac{1}{\text{Re}(1/Z_L)} \quad (3)$$

また、血圧は全身に対して均一に影響していると考えられることから、駆血部位以外の全身の末梢抵抗は血圧を用いて制御を行った。この時、目標とする血圧値は、FMD 検査時に左腕上腕部で記録した平均血圧を用いた。

3.2 血管径の推定

血管径 D の計算に用いる壁応力 σ_{total} は血管壁動態のみを考慮しており、実際は、血流動態による壁応力の変化も考慮する必要がある。そこで、血管内体積から計算する血管径 D_{vol} と壁応力から計算する血管径 D_{str} を用いたフィードバック系を構築した。これを用いて補正項 σ_c を計算し、式 (5) のように壁応力 σ_{total} に加えることで血管径 D の計算を行った。

$$\frac{dD}{dt} = \frac{1}{\eta} \left(\frac{PD_{vol}}{2\delta_{wall}} - (\sigma_{total} + \sigma_c) \right) \quad (4)$$

$$\sigma_c = \frac{\eta \cdot f_D(D_{vol}, D_{str})}{D_{str}} \quad (5)$$

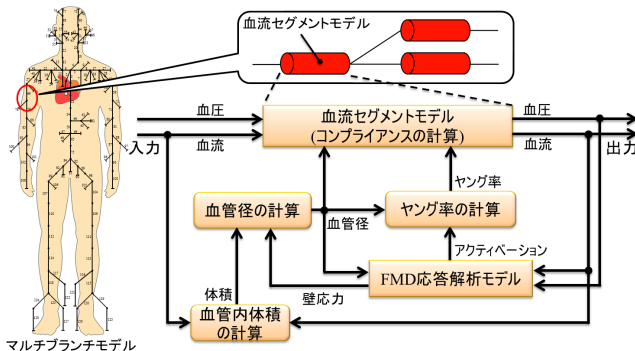


図 1 マルチスケールモデルの構成図

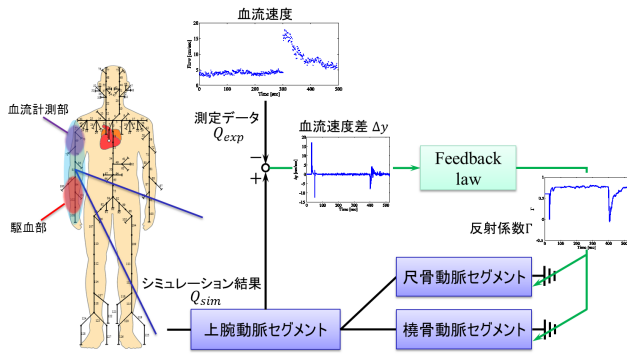


図 2 血流速度を用いたフィードバック系の構成図

ここで、 P は血圧、 η は血管壁の粘性係数、 δ_{wall} は血管壁の厚さ、 D_{vol} は体積血管径、 D_{str} は応力血管径、 f_D は D_{vol} と D_{str} によるフィードバック制御の出力を表す。

また、血管内体積 V に関する微分方程式については、体積から計算する血管径 D_{vol} と FMD 検査で計測した血管径 D_{exp} を用いたフィードバック系を構成し、これを加えることで式 (6) のように計算した。

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} + f_V(D_{vol}, D_{exp}) \quad (6)$$

なお、 Q_{in} は血液流入量、 Q_{out} は血液流出量、 f_V は D_{vol} と D_{exp} によるフィードバック制御の出力を表す。

4 モデルシミュレーション

図 3 は、提案モデルのシミュレーション結果であり、(A) 末梢抵抗 R_L 、(B) 血流速度、(C) ヤング率、(D) 血管径の変化を表す。FMD 検査で得られた計測データをフィードバックすることで、駆血解放時に (A) の末梢抵抗 R_L が低下していることが分かる。この時、(B) の血流速度は駆血解放後に急激に増加しており、赤で示された計測データの反応性充血の特徴を良く再現している。(C) のヤング率は、駆血解放後に安静時よりも減少する変化が見られた。また、(D) の血管径は、赤点で示された計測データと概ね一致しており、FMD 反応の特徴を良く表現できている。以上より、提案モデルが、FMD 検査における一連の反応を解析する上で十分な表現能力を持ち得ることを確認した。

5 評価実験

Sato らは、安静時と駆血解放後の脈波伝播速度 (PWV, Pulse Wave Velocity) 及びヤング率の変化を左腕の橈骨動脈で計測した [3]。図 4 は、Sato らの実験結果とシミュレーション結果から算出した PWV の比較である。赤がシミュレーション結果、青と緑が Sato らの計測結果であり、青が上腕部、緑が前腕部を駆血した時の計測結果である。シミュレーション結果と Sato らの計測結果のいずれにも駆血解放後に PWV が低下している特徴があり、このことから、FMD 検査時における PWV を良く表現できたといえる。なお、駆血解放時の 420sec 付近において、計測結果がシミュレーション結果より大きくなっているが、これは計測部位が異なっているためと考えられる。

図 5 は、ヤング率、血管径に対する PWV の変位を等高線 (斜線) で表したものである。青線がシミュレーション結果であり、(A) が安静時、(B) が駆血解放時、(C) が最大血管拡張時を示す。PWV の変位を表す斜線は左側 (黄緑) に行くほど値が大きくなることを示す。FMD 検査時における血管径及びヤング率

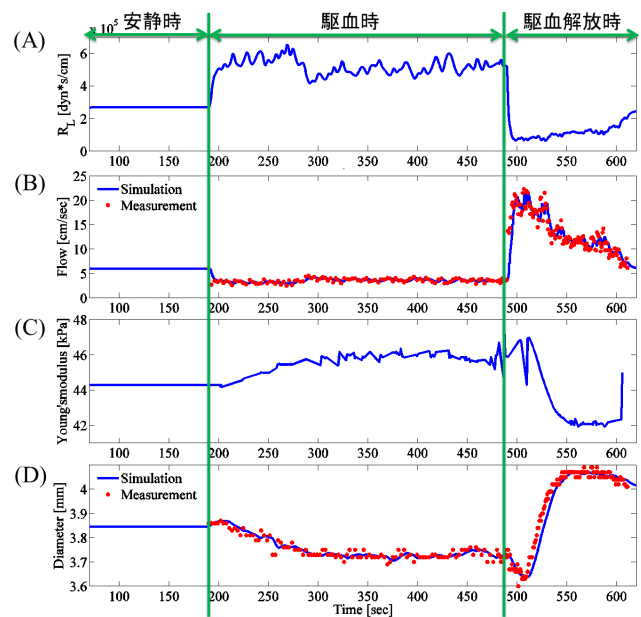


図 3 シミュレーション結果

の状態遷移を図 5 上で表すと、赤線で示された変位をする。駆血中の血管収縮時に PWV は増大し、駆血解放時の血管拡張時に PWV は減少するといった傾向を示すことが分かる。以上の結果は、PWV の経時的な変化を観測することで、血管径の変位に関する情報を取得できることを示唆している。

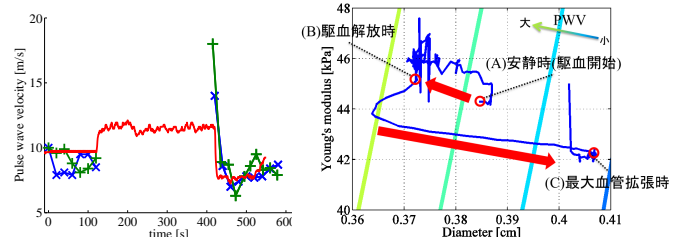


図 4 PWV の比較

図 5 FMD 検査時の PWV 変化

6 まとめ

本研究では、マルチプランチモデルに FMD 応答解析モデルを組み込んだマルチスケールモデルを構築し、計測融合シミュレーションを用いることで、全身動脈モデルによる反応性充血及び FMD 反応の再現手法を提案した。シミュレーションの結果、モデル上の血流速度及び血管径変化が FMD 検査における反応性充血、FMD 反応の特徴を良く再現していることを確認した。また、シミュレーション解析により、PWV 変化が血管径変化と密接に関係していることが分かった。このことは、血管径の経時的な観測において、PWV の経時的な変化が有望な指標になり得ることを意味している。すなわち、PWV 検査のようなより簡易的な検査方法で、動脈硬化早期診断の可能性が示唆される。

参考文献

- [1] A.P.Avolio, Medical & Biological Engineering & Computing, 18, 709–718, 1980.
- [2] Y. Yamazaki and Y. Kamiyama, Computers in Biology and Medicine, 45, 126–135, 2014.
- [3] M. Sato, H. Hasegawa and H. Kanai, Japanese Journal of Applied Physics 53, 7S, 07KF03, 2014.
- [4] 早瀬 敏幸, 計測と制御 2001 年 11 月号, 40, 790–794, 2001.